1823

Travaux de l'École de Médecine Tropicale de Lisbonne

SLEEPING SICKNESS BUREAU
RECEIVED
- 6 JUL. 1908

TRAITEMENT

DE LA

MALADIE DU SOMMEIL

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. Pam WC 705 1907 K83t2

Communication faite le 29 Décembre 1906 à la Société des Sciences Médicales de Lisbonne, sur letraitement de la maladie du sommeil par l'atoxyl, le vert brillant et les couleurs de benzidine

PAR

AYRES KOPKE
PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

(Separata da MEDICINA CONTEMPORANEA)

1907
IMPRIMERIE MENDONÇA
LISBONNE

SLEEPING SICKNESS BUREAU
LIBRARY.

22200130272

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. welTROmec
Call
No.

A propos de la récente publication par M. le prof. Koch de ses travaux sur le traitement de la maladie du sommeil par l'atoxyl, je crois devoir communiquer à la Société des sciences médicales de Lisbonne les résultats que j'ai obtenu dans mes essais cliniques avec cette substance, et qui datent déjà du mois de juillet de 1905, il y a plus d'un an, ayant eu partant l'occasion d'observer longtemps la valeur des bienfaits acquis. Mes recherches avec ce médicament jusqu'à la fin de mars de 1905 ont été publiées dans le rapport que j'ai présenté au Congrès international de médecine réuni à Lisbonne dans le mois d'avril dernier (1).

L'atoxyl, a été proposé par Mr. Wolferstan Thomas pour le traitement de la maladie du sommeil, en vertu des résultats favorables obtenus chez les animaux infectés expérimentellement par le trypanosome gam-

(1) Des résumés de mon rapport ont été publiés dans le Journal of Tropical Medecine pag. 253, août 1906; le Bulletin de l'Institut Pasteur pag. 671, août 1906; les Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene pag. 611, octobre 1906, et Handbuch der Tropenkrankheiten, 3eme Vol. pag. 653.

biense. Il l'employait chez les macacus rhesus, du poids de 2400 gr., aux doses de 1 cc. à 1,5 cc. d'une solution à 10 % (1).

J'ai commencé l'usage de l'atoxyl chez l'homme aux doses de 2 cc. d'une solution aussi à 10 % en injections hypodermiques, et après j'ai successivement augmenté la quantité de liquide injecté jusqu'à 15 cc. qui équivalent à 1,5 gr. de substance active. Je n'ai pas excédé cette limite, parce qu'on provoque déjà ainsi quelques symptômes d'intoxication, douleurs à l'épigastre, parfois des vomissements, phénomènes cependant qui disparaissent après 48 heures.

Relativement au traitement de la maladie du sommeil, seulement avec cette substance, je me suis fixé dans la méthode suivante, que j'ai exposé en avril au Congrès de médecine : Je commence par des injections hypodermiques de 15 cc. de la solution à 10 % (1,5 gr. de substance active) que je répete tous les huit à dix jours, pendant un ou deux mois selon les résultats obtenus, et après je réduis la dose à 10 cc. que je continue à employer aux mêmes intervalles de temps, pendant des mois et, dans quelques malades, déjà depuis un an. C'est, à ce qu'il me semble, une dose plus forte et une période de temps bien plus longue que celle pendant laquelle M. le prof. Koch a suivi ses malades.

J'ai noté chez mes malades une amélioration notable, les accès fébriles disparaissent, les symptômes nerveux s'atténuent notablement, les malades acquièrent de l'embonpoint, ils peuvent avoir l'aspect de personnes en pleine santé. J'ai dit tout ça dans mon rapport au Congrès; mais je n'ai pas conclu qu'

(1) L'atoxyl employé est de fabrication allemande. Lanolinfabrik Martinikenfelde. Berlin N. W.

ils étaient guéris. En premier lieu, dans une maladie qui peut avoir une évolution très lente, coupée par des périodes d'amélioration très notables, il n'était pas prudent de conclure par une observation de quelques mois seulement. Je me rappelle maintenant du cas LXV de la série de la mission portugaise, qui, sans être traité par l'atoxyl, a vécu à Lisbonne pendant deux ans, en observation au Royal institut de bactériologie, n'ayant eu pendant de longs intervalles de temps, comme symptômes morbides de l'hypnose, que des accès de fièvre peu nombreux; cette malade est morte après avoir présenté dans les derniers mois les signes propres de la maladie du sommeil, avec des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien et présentant dans les coupes des centres nerveux les infiltrations leucocytaires et de plasmazellen caractéristiques.

En outre il fallait chercher les trypanosomes dans les malades après le traitement, non seulement par l'examen direct des préparations, mais aussi par des inoculations aux animaux. Je ne décrirai pas maintenant en détail mes expériences qui ont été publiées dans mon rapport au Congrès de médecine, mais je dirai seulement que j'ai vu les flagellés disparaître du sang et du suc ganglionaire, fait prouvé même par des inoculations aux animaux, et que les trypanosomes au contraire ont persisté dans le liquide céphalo-rachidien, circonstance qui me faisait craindre les rechutes qui réellement se sont manifestées dans la presque totalité des malades traités à cette époque.

Des individus traités seulement par des injections hypodermiques d'atoxyl, et dont le traitement a pu être suivi pendant plus d'un mois, sont morts, le n.° XXIX de ma série trois mois et huit jours après le

commencement des injections, le XXXIII cinq mois, le XXXIV trois mois, le XXXVII un mois et demi, le XXXVIII sept mois, le XL un an et un mois, avec 34 injections, et le n.° XXXIX un an et trois mois.

Dans la *Medicina Contemporanea*, n.° 41, octobre dernier, j'ai déjà fait des références à l'histoire clinide ce malade, mais il est important de vous dire maintenant les faits que se sont succédés pendant l'évolution de sa maladie. Depuis le 25 septembre 1905 jusqu'au 30 mars il a reçu 20 injections d'atoxyl (solution au dixième), les 7 premières de 15 cc. et les suivantes de 10 cc. à l'exception de la dernière qui fut aussi de 15 cc.; une ponction lombaire faite à cette date n'a pas révélé le trypanosome par l'examen direct des préparations, suivant la technique de Castellani, et un rat tacheté inoculé avec ce liquide n'a pas présenté des flagellés dans le sang et est encore vivant. Par ce fait et comme le malade était très amélioré, j'ai interrompu le traitement. Les accès fébriles se manifestèrent de nouveau le 24 mai et ayant obtenu le 29 du même mois une ponction lombaire positive, même à l'examen direct des préparations, j'ai recommencé l'usage de l'atoxyl le 5 juin et je l'ai continué jusqu'au 3 septembre dernier, c'est-à-dire presque un an depuis le commencement du traitement; il a reçu en totalité 33 injections de la solution d'atoxyl au dixième, 12 de 15 cc. et 21 de 10 cc.

Le malade avait très bon aspect à cette époque et rien ne faisait prévoir ce qui succéda après. Le 6 du même mois de septembre, par les 8 heures et 30 minutes, il a perdu subitement connaissance et serait tombé si les autres personnes ne l'avaient pas soutenu; selon la description faite par l'infirmier, il a eu des tremblements dans les membres, et de l'écume

sortit de sa bouche sans qu'il eut mordu la langue; l'attaque a duré environ cinq minutes; à 15 heures, lorsque je l'ai observé, il était déjà dans son état habituel, et m'a raconté qu'avant l'attaque il avait sentir se fléchir invonlontairement le membre supérieur droit. Le 25 du même mois j'ai répété la ponction lombaire trouvant même dans les préparations directes de rares trypanosomes. Le lendemain il s'était levé en bonne disposition, et tant qu'il est sorti en promenade comme d'habitude; cependant à 12 heures e 15 minutes il est de nouveau envahi par une attaque épileptiforme, qui a persisté pendant plus longtemps que la première; les convulsions commencèrent par les membres du coté droit, puis envahirent ceux du coté gauche et la face qui était déviée à droite; de la bouche sortit aussi une bave écumeuse. Après les convulsions le malade n'a pas repris connaissance. A 15 heures, quand je l'ai observé, il était encore en état d'inconscience, sans voir ni répondre aux questions qui lui étaient posées, semblant ne pas les entendre; il présentait les deux yeux déviés en haut et à droite avec nystagmus, pupilles égales et dilatées sans réaction à la lumière; réflexes plantaires conservés mais diminués; réflexes crémastériens nuls à droite, assez diminués à gauche; des abdominaux seulement conservé l'inférieur gauche.

Il a uriné invonlontairement dans le lit. Pouls fort et fréquent, température 36°,7 le matin, 37°,8 le soir. Traitement par le bromure de sodium. Les convulsions ne se répétèrent pas les jours suivants, mais le malade est devenu très affaibli dans ses fonctions cérébrales. Il parlait peu, répondant avec difficulté aux questions qui lui étaient posées, regard méfiant, avec des rires sans motif, et semblant avoir des hallucinations de la vue.

Avec de légères alternatives, son état est allé en s'aggravant; il pouvait se maintenir debout et marcher, mais avec difficulté, et passait presque toute la journée dans son lit en somnolence. J'ai répété la ponction lombaire le 9 novembre, obtenant 35 cc. de liquide céphalo-rachidien et j'ai injecté après dans l'espace sous-arachnoïdien par la même aiguille dix gouttes d'une solution aqueuse à $^1/_{200}$ de vert brillant, diluées dans le même liquide extrait par la ponction. Je n'ai pas trouvé cette fois des trypanosomes dans les préparations fraîches, les résultats de l'observation de celles colorées par la méthode de Leishman et de l'inoculation à un rat tacheté seront opportunément publiés.

Le 7 décembre je lui ai injecté hypodermiquement 10 cc. d'une solution de diamidodiphénylurée + ac. H, à $^1/_{150}$, médication que j'ái répétée le 17 à la dose de 15 cc. Le 21 à 6 heures il a été envahi une autre fois par les attaques épileptiformes, qui se sont répétés maintes fois, le malade présentant un vrai état de mal épileptique. A l'occasion de ma visite clinique il était couché sur le dos, les membres supérieurs en contracture de flexion plus intense du coté gauche, les membres inférieurs en extension et les pieds en rotation interne; les réflexes rotuliens étaient accentués, tous les réflexes superficiels, plantaires, crémastériens et abdominaux abolis; les pupilles dilatées, un peu plus à droite qu'à gauche, sans réaction à la lumière; sans vision ni audition; il laissait sortir de la bouche une salive sanguinolente. Peu après il a eu une attaque convulsive; les secousses ont commencé par le membre supérieur droit, ayant envahi après les membres inférieurs, plus accentuées dans le coté droit, et ensuite la face, aussi plus intensément à droite; les yeux étaient déviés

en haut et à droite avec nystagmus; le membre supérieur gauche n'a pas presenté des mouvements convulsifs. La température s'est élevée successivement et a atteint le matin suivant 40°9. Le malade est mort le 23 décembre à 10 heures, un an et presque trois mois après être admis à l'hôpital, et ayant présenté encore le trypanosome dans le liquide céphalo-rachidien un an après la première injection d'atoxyl. A l'autopsie, éxécutée 5 heures et 30 minutes après la mort, j'ai rencontré seulement les épaississements habituels de l'arachnoïde plus intenses dans le lobule paracentral gauché. Les recherches bactériennes faites dans le sang de la veine médiane céphalique droite la veille de la mort, du liquide de ponction lombaire éxécutée dans le cadavre, dans l'exsudat sous-arachnoidïen et le sang du cœur ont donné des résultats négatifs. Dans les coupes histologiques du lobule paracentral gauche j'ai rencontré des infiltrations périvasculaires très intenses; j'ai montré les préparations respectives.

Avec plus d'un an et deux mois de traitement existe dans notre hôpital colonial un malade, le n.° XLI de ma série, ayant reçu jusqu'à 17 septembre dernier 6 injections de 15 cc. et 35 de 10 cc. de la solution d'atoxyl au dixième. Sauf un léger tremblement des doigts des mains, il ne présente plus rien d'anormal. Il a fourni une ponction lombaire positive avant le commencement du traitement, une autre le 22 décembre 1905 qui fut négative à l'examen direct et positive à l'inoculation, une autre avec le même résultat le 2 april 1906 et finalement une dernière le 3 octobre qui n'a pas révélé des trypanosomes dans les préparations fraîches, et dont les résultats de l'examen des préparations colorées et de l'inoculation seront opportunément publiés. Nonobstant l'amélioration obtenue

dans l'état de ce malade et la longue persistance de cette amélioration, je n'ose pas dire encore qu'il soit guéri.

Traités seulement par l'atoxyl sont encore vivants et en très bon état les malades XLIV et XLVIII, le premier observé depuis le mois de juin de 1906 et le second du mois de juillet de la même année.

Dans mon rapport j'ai dit que, en égard à la persistance notée des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, persistance qui me donnait la raison des rechutes, le traitement de la maladie du sommeil devrait être simultanément hypodermique et sous-arachnoïdien. Par ce fait j'ai, le 28 août 1905, injecté dans l'espace sous-arachnoïdien de la malade XXXVI, après ponction lombaire, 2,5 cc. de la solution d'atoxyl au dixième; comme la malade était déjà dans un état très grave, je n'ai rien pu conclure alors de cette intervention.

Plus tard mon collègue José de Magalhães, chef de clinique dans les services de l'École de médecine tropicale de Lisbonne, m'a proposé l'essai de la perméabilité des méninges dans la maladie du sommeil; j'ai fait ces essais avec l'iode et M. Magalhães avec l'iode et le bleu de méthylène, et nous avons vérifié que ces substances administrées par la bouche et en injection hypodermique n'apparaissent pas dans les liquides des ponctions lombaires alors que les mêmes jours elles étaient abondantes dans les urines.

Il restait ainsi pour moi comme très probable, et c'est ce que j'ai dit dans les conclusions de mon rapport, que cette persistance de l'imperméabilité des méninges était la cause de ce que les trypanosomes ne disparurent pas du liquide céphalo-rachidien. Il restait cependant à vérifier si l'atoxyl, donné à des doses importantes, et durant si longtemps, ne

parviendrait pas à apparaître dans l'espace sous-arachnoïdien. C'est pour vérifier ce fait, que j'ai demandé a M. Hugo Mastbaum, chef des laboratoires de chimie du Marché des produits agricoles, de chercher la présence de l'arsenic dans divers liquides de ponctions lombaires; ces expériences sont encore en cours, mais je peux déjà dire que des quantités variables d'arsenic ont été trouvées; depuis seulement des vestiges minimes jusqu'à des doses pondérables, et que, en suivant le même procédé d'analyse dans un liquide appartenant à un malade non traité, M. Mastbaum n'a pas trouvé l'arsenic.

Connaissant les travaux si importants de M. Nicolle et Mesnil, publiés dans les Annales de l'Institut Pasteur de Paris, n^{os} de juin et juillet derniers, sur le traitement des trypanosomiasis par les couleurs de benzidine, et en conséquence du délai toujours très grand, que nous avons à Lisbonne pour obtenir les substances demandées aux fabricants, j'ai écrit à M. Mesnil en lui priant de m'envoyer pour mes essais sur l'homme une petite quantité des couleurs qu'il conseillait comme les plus efficaces dans le traitement des animaux infectés par le trypanosome gambiense. Ma demande a été très aimablement satisfaite et M. Mesnil m'a rendu possible d'avoir déjà commencé mes expériences avec ces couleurs chez mes malades. M. Mesnil m'a envoyée la diamidodiphenyurlée + ac.H, qu'il considère pour le moment comme la plus recommandable. La maison Bayer d'Eberfeld m'a aussi envoyé gratuitement des échantillons de la même couleur et aussi de dichlorobenzidine + ac. H.

En vertu des expériences de Wendelstadt et Fellmer et de Annibal de Magalhães avec le vert brillant chez les animaux infectés par les trypanosomes

Brucei et Duttoni, il était indiqué de essayer cette substance dans le traitement de la maladie du sommeil.

Pour ces essais j'ai actuellement dans les services de l'Ecole de médecine tropicale 18 malades.

J'ai employé déjà dans ces malades, en injections hypodermiques, le vert brillant à la dose de 4 cc. d'une solution a $^1/_{200}$, et la phenylurée jusqu'à la dose de 15 gr. d'une solution à $^1/_{150}$.

Chez deux singes cynocéphales sphynx et deux cercopithecus callitrichus, j'ai injecté dans l'espace sous-arachnoïdien après ponction lombaire dix gouttes de la solution d'atoxyl a $^1/_{10}$, de vert brillant $^1/_{200}$, de phenylurée à $^1/_{150}$ et de dichlorobenzidine aussi à $^1/_{150}$. Celui de l'atoxyl s'est présenté le lendemain sans pouvoir se tenir debout, criant constamment et refusant de prendre sa nourriture; il est mort après 48 heures; celui du vert brillant a eu les mêmes symptômes, mais plus attenués, il s'est retabli et est encore vivant et bien portant. Les deux autres n'ont souffert aucune manifestation morbide.

En vue de ces resultats j'ai essayé sur l'homme le traitement simultané par injections de la solution de vert brillant sous l'arachnoïde et d'atoxyl hypodermiquement, de phenylurée sons l'arachnoïde et atoxyl hypodermiquement, et de vert brillant sous l'arachnoïde et phenylurée sous la peau.

J'ai injecté ainsi après ponction lombaire sans le moindre inconvénient 10 gouttes de la solution de vert brillant a $^1/_{200}$ et aussi 10 gouttes de la solution de phénylurée a $^1/_{150}$. La combinaison qui m'a donné les meilleurs résultats a été vert brillant sous l'arachnoïde et atoxyl sous la peau. Par ce traitement se sont très rapidement améliorés quelques uns de mes malades spécialement les nos L et LI, celui-ci avec

des symptômes nerveux importants. Je ne peux dire encore, c'est évident, si je guérirai mes malades définitivement par cette méthode.

M. Corrêa Mendes, chef des travaux des laboratoires de notre école, a experimenté à Loanda, suivant mes indications, l'injection de la solution d'atoxyl dans l'espace sous-arachnoïdien. Il a pu injecter, avec de très bons résultats, 10 cc. d'une solution d'atoxyl a $^1/_{1000}$; simultanément il pratiquait des injections sous-cutanées avec la solution au dixième, à la dose de 10 cc.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

WELLCOME
LIBRARY
INSTITUTE